

DANIEL FILIPE BORGES DA SILVA

**O papel do EEG Ambulatório de 24 Horas na investigação de doentes  
com suspeita ou diagnóstico de epilepsia  
– casuística da Unidade Local de Saúde de Matosinhos**

COIMBRA

2018

DANIEL FILIPE BORGES DA SILVA

**O papel do EEG Ambulatório de 24 Horas na investigação de doentes  
com suspeita ou diagnóstico de epilepsia  
– casuística da Unidade Local de Saúde de Matosinhos**

Projecto de Investigação em Neurofisiologia

COIMBRA

2018

## Índice

Resumo.....	6
Preâmbulo Motivacional.....	8
Preâmbulo Anatómico.....	10
Preâmbulo Fisiológico.....	12
Introdução.....	16
Material e Métodos .....	22
Questões Éticas .....	23
Resultados.....	25
Discussão.....	32
Conclusão .....	36
Referências Bibliográficas.....	38

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1</b> - Caracterização demográfica e clínica. ....	25
<b>Tabela 2</b> - Investigação neurofisiológica prévia ao EEGa. ....	266
<b>Tabela 3</b> - Resultados EEGa. ....	277
<b>Tabela 4</b> - Análise de custo das modalidades de EEG. ....	299
<b>Tabela 5</b> - Impacto económico da investigação neurofisiológica prévia. ....	300
<b>Tabela 6</b> - Análise da custo-efectividade do EEGa. ....	311

## Resumo

**Introdução:** O electroencefalograma (EEG) é uma ferramenta de valor diagnóstico comprovado na investigação de pacientes com eventos clínicos suspeitos de crises epiléticas. Atendendo à neurofisiologia do sinal bioeléctrico e à curta duração dos registos EEG de rotina, a sensibilidade é baixa para eventos pouco frequentes como é o caso em muitas epilepsias, mesmo após o seu acréscimo através da repetição de exames, privação de sono e proximidade temporal ao evento ictal, falhando a detecção de anomalias electroencefalográficas relevantes para o diagnóstico numa proporção importante de doentes. Neste contexto, os avanços técnicos dos últimos anos, incluindo o EEG Ambulatório 24 Horas (EEGa), vieram melhorar significativamente a capacidade para registos prolongados a custos controlados, o que resultou em ganhos importantes na utilidade clínica.

**Objectivo:** Analisar retrospectivamente o papel do EEGa almejando: 1) definir o seu papel na investigação no contexto de suspeita de epilepsia ou diagnóstico já estabelecido; 2) definir as suas aplicações clínicas; 3) definir a sua sensibilidade comparando-o com EEG de Rotina e Sono na detecção de actividade patológica; 4) definir o seu lugar no conjunto de ferramentas diagnósticas de epilepsia.

**Metodologia:** Estudo retrospectivo que incluiu a totalidade de doentes, adultos e pediátricos, que realizaram EEG Ambulatório 24 Horas no Laboratório de Neurofisiologia da Unidade Local de Saúde de Matosinhos – Hospital Pedro Hispano, no período entre Maio de 2011 e Maio de 2018, requisitados por Neurologia ou Neuropediatria, com registo ininterrupto e boas condições técnicas com um mínimo de 24 horas. A amostra foi dividida em 2 subgrupos tendo em conta o motivo de referência: suspeita de epilepsia (G1) e diagnóstico preestabelecido de epilepsia (G2). O estudo foi autorizado pela Comissão de Ética Competente (CEC) e Conselho de Administração da Instituição acolhedora e Comissão Nacional de Protecção de Dados (CNPd).

**Resultados:** Foram incluídos 183 doentes no estudo, pertencendo 88 (81 adultos + 7 pediátricos) ao G1 e 95 (72 adultos + 23 pediátricos) ao G2. Em ambos os grupos de suspeita ou diagnóstico, o tipo de epilepsia mais frequente era a focal (G1 = 40%, G2 = 79%). O EEGa detectou alterações em 40% dos doentes com suspeita de epilepsia (G1 com n=88) e em 80% dos que tinham diagnóstico prévio (G2 com n=95). O número de

doentes que pertencia ao G1 e tinham previamente exames normais foi de 19% de toda amostra e simultaneamente 40% intragrupo. Os lobos temporais foram a localização mais envolvida nas alterações em ambos os grupos (74% no G1; 66% no G2). O modelo de economia clínica expôs um custo por diagnóstico correcto de epilepsia na ordem dos 105,44€ para o EEG de Rotina, 121,55€ para o EEG de sono e 219,34€ do EEGa.

**Conclusão:** O EEGa é um método neurofisiológico cuja utilização deve ocorrer quando os exames de primeira linha não apresentam alterações, o diagnóstico esteja exclusivamente alicerçado na história clínica e persistam dúvidas, o quadro clínico indicie uma epilepsia focal temporal ou sugira a existência de eventos paroxísticos não epilépticos frequentes. Uma análise custo-benefício, através de um modelo de Economia Clínica, revelou que o custo para diagnóstico correcto de epilepsia é 1,8x superior no EEGa comparativamente ao EEG de sono, justificando clínica e economicamente a utilização do primeiro ao invés de repetir o segundo, caso este seja de características normais e a suspeita e/ou dúvidas diagnósticas persistam.

## Preâmbulo Motivacional

Os mapas são reconfortantes. Revelam-nos os pontos fixos do que conhecemos e alertam para as regiões que estão em ‘*terra incognita*’. No entanto, eles próprios mostram as alterações dos limites do “mundo conhecido” – e isto revela a instabilidade das nossas percepções. (*adaptado de Douglas, R.J., and Martin, K.A.C., 2007. Mapping the Matrix: The Ways of Neocortex. Neuron 56, 226-238*).

Sinto-me verdadeira e invariavelmente cada vez mais ignorante quando mergulho na investigação científica. Parece, inclusive, que cria uma inesgotável dependência, pois persisto na procura de me sentir cada vez mais dessa forma. No contacto inicial com aquilo que nos é apresentado como ‘Ciência’ (sem o ser genuinamente nessa fase), desenvolvemos um fascínio e entusiasmo surpreendentes. Ora, nesta idade específica são relativamente comuns estes sentimentos por variadíssimas coisas efémeras. Ainda assim, o gosto precoce pelo mundo científico surge quase sempre ligado ao nosso bom desempenho (em comparação com restantes áreas) nas disciplinas das Ciências. O impetuoso, muitas vezes fácil (auto) elogio que inunda o nosso desempenho em responder acertadamente às questões dos exames, faz-nos sentir inteligentes, capazes e, consequentemente, impelidos para seguir o trilho científico.

Correcto? Não me parece! A motivação dos órgãos directivos e directamente dos professores deverá basear-se, na minha óptica, na insistência e persistência com os alunos até começarem a dar respostas erradas ou até despoletar uma desistência com um ‘Não sei!’. O objectivo que deverá pontificar não será o de apenas obter as respostas correctas, mas antes promover a identificação das áreas de conhecimento mais débeis e testar se as capacidades individuais resistirão a um nível suficientemente elevado e exigente como nunca – o que sucederá no início de uma carreira/projecto de investigação científica. A questão primordial reside no simples facto de não estarmos a preparar os nossos alunos para serem produtivamente ignorantes – traço vital para produção científica de relevo, quando imersos no desconhecido, e ávidos em expandir os nossos mapas e próprios limites. É, declaradamente, ser ignorante por opção, tendo imutável o desejo de aprendizagem. Em Ciência, é normal tropeçar em obstáculos e errar muitas vezes, desde que tenhamos consciência que evoluímos a cada etapa. É preciso treinar a persistência perante as adversidades!

Argumentarão se eventualmente esta controversa perspectiva não será desencorajadora! Pois bem, acho precisamente o oposto – é libertadora e despressurizadora. Admito, no entanto, que para alunos habituados em dar a resposta correcta e predispostos mentalmente (e socialmente?) em acertar sempre, isto é extremamente complicado de interiorizar. Inquestionavelmente serão necessários níveis de auto-confiança e apoio familiar elevados, aliados a uma estrutura mental extraordinária, arrisco dizer que atípica nos nossos dias, que rompa com as concepções erróneas embebidas na nossa sociedade do que é a investigação científica por excelência.

Creio que a educação científica tem de promover a forçosa transição do que nos é inculcado enquanto jovens almejando novos horizontes: passar do aprender e memorizar o que outras pessoas descobriram e tornaram realidade, para as nossas próprias descobertas. Creio que estas últimas serão tanto mais prováveis, relevantes e com repercussão científica, quanto mais confortáveis estivermos com o facto de sermos ignorantes e deambularmos grande parte do nosso tempo num mundo desconhecido e inexplorado até então.

Na actualidade, a multidisciplinaridade detém potencialidades e margem de progressão, científica e pedagógica, que as disciplinas consideradas independentemente muito dificilmente almejarão. Na área da Saúde este aspecto ganha particular relevo, dadas as exigências correntes e a elevadíssima capacidade de resposta cada vez mais premente que advêm, paradoxalmente, de situações clínicas cada vez mais complexas. Neste contexto, é inevitável a necessidade de otimizar os processos de ensino/aprendizagem, partilhando com os alunos conhecimentos teóricos actualizados, inculcando-lhes capacidade crítica e de desenvolvimento de metodologias para resolução de problemas que a componente prática, bem estruturada, deverá exigir.

Em Neurociências, o conhecimento *ab initio* da anatomia e fisiologia cerebral é crucial para a formulação de hipóteses diagnósticas/investigacionais. Fundamentalmente, o *binding problem* da neurobiologia moderna carece, ainda, de respostas no que diz respeito ao nosso conhecimento das regras/padrões de conectividade do nosso cérebro e qual o território comum (a existir) entre a função e morfologia das diferentes regiões cortico-subcorticais (contempladas de forma isolada ou conjunta) para entender o comportamento humano.



## Preâmbulo Anatómico

O cérebro apresenta diferenças na organização histológica da substância cinzenta que podem servir para o dividir em áreas distintas (Cajal SR, 1911).

As observações com microscópio óptico revelaram uma organização em camadas com diferentes propriedades de marcação histológica onde os neurónios com diversas morfologias estão localizados em níveis diferentes. Nestas camadas existe uma segregação espacial complexa de campos sinápticos na árvore dendrítica dos diversos elementos neuronais, originando ‘comunicações’ altamente organizadas quer no plano paralelo quer perpendicular à superfície cortical (revisto por Douglas et al, 2004).

Os principais elementos neuronais com projecções a longa distância são as células piramidais (Sloper et al, 1979), que estão organizadas em camadas paralelas à superfície do córtex, com a árvore dendrítica mais superficial e os axónios a projectarem para níveis mais profundos. Os neurónios piramidais mais superficiais projectam principalmente para a camada quatro do córtex alvo, enquanto os mais distantes da superfície projectam para zonas mais profundas ou áreas corticais superficiais (revisto por Felleman e Van Essen, 1991). Estes tipos de projecções foram já correlacionados com mecanismos de *feedforward* e *feedback* em representações canónicas simples de circuitos corticais (Shepherd, 2004). Esta organização espacial e o facto de as células apresentarem uma polaridade eléctrica quando o campo dendrítico é estimulado (revisto por Speckmann e Elger, 2005), leva a uma configuração aberta do campo eléctrico (Lorent de No, 1947) que pode ser detectado na superfície do escalpe, constituindo a base fisiológica do electroencefalograma (EEG).

Os axónios das células piramidais podem atingir distâncias extraordinárias (metros no caso dos neurónios piramidais motores) comparando com o diâmetro da célula, e um grande número destas fibras de conexão atravessa a substância branca em diferentes direcções, estabelecendo uma rede complexa de interacções funcionais entre colunas corticais. É reconhecido que a maioria do *input* sináptico para qualquer área cortical provém de outras áreas corticais, sendo que as projecções subcorticais representam menos de 1% (Braitenberg and Schultz, 1991). Dado que geralmente as vias de projecção funcionam em ambas as direcções, existe um feedback extenso entre as áreas corticais em interacção, acrescentando complexidade ao ‘*crosstalk*’.

As importantes interacções entre estruturas corticais e subcorticais acentuam a dificuldade em entender este fenómeno, desempenhando um papel fundamental na regulação da actividade neuronal cortical (revisto por [Steriade, 2005](#)).

Perceber o funcionamento de uma dada área cortical requer que esta rede de interacções preserve a conectividade a longa distância, a qual, em última instância tem um efeito significativo e bastante relevante na fisiologia local (revisto por [Douglas e Martin, 2007](#)). Neste contexto, convém prestar particular atenção nos resultados extrapolados para humanos, que resultem de experiências *in vitro* onde esta conectividade não está obviamente contemplada. Actualmente o nosso conhecimento da fisiologia cerebral, não nos permite usar o mapeamento anatómico das estruturas corticais para prever o seu papel funcional (revisto por [Douglas e Martin, 2007](#)). De igual forma não estão disponíveis métodos suficientemente robustos para determinar a origem das conexões sinápticas de um determinado neurónio, o que confere um grau de dificuldade extraordinário à tarefa de detalhar os circuitos das áreas neocorticais.

O modelo patológico escolhido para este trabalho – epilepsia – pode ser definido como uma patologia crónica caracterizada pela ocorrência de crises, que tendem a repetir-se por disfunção da actividade eléctrica normal do cérebro – crises epilépticas. Neste caso, as anomalias na sincronização dos neurónios corticais leva à correspondente alteração da normal fisiologia da(s) área(s) afectada(s), geralmente com grande tendência de propagação às regiões adjacentes ou distantes, por vias anatomo-funcionais que não estão totalmente estudadas.

## Preâmbulo Fisiológico

A existência de actividade eléctrica cerebral (i.e. o electroencefalograma, EEG) foi descoberta há mais de um século por Caton. Após a demonstração de que o EEG podia ser registado do escalpe humano por Berger nos anos 20, a técnica teve um início insidioso antes de ser reconhecida como método de análise de funções cerebrais na saúde e na doença. É interessante salientar que esta aceitação só ocorreu após a demonstração de [Adrian e Mathews \(1934\)](#) que o EEG, nomeadamente o ritmo alfa, era muito provavelmente gerado pelos lobos occipitais no ser humano e que não era artefactual. No entanto, as fontes geradoras do ritmo alfa mantiveram-se indefinidas até aos anos 70, quando foi comprovado, no cão, que o ritmo alfa é gerado por um camada dipolar nas camadas 4 e 5 do córtex visual ([Lopes da Silva and Storm van Leeuwen 1977](#)). Os mecanismos geradores e o significado funcional do EEG, de forma não surpreendente, permaneceram controversos por um longo período, considerando a complexidade dos sistemas envolvidos nos geradores neuronais e a reconhecida transferência de sinais da superfície cortical até ao escalpe. Esta transferência de sinal biológico é complicada pelas propriedades topológicas e eléctricas do volume condutor (córtex, líquido céfalo-raquidiano, calote, escalpe).

Os neurónios quando são activados geram correntes eléctricas variáveis no tempo. Concretamente, são correntes iónicas geradas ao nível nas membranas celulares; por outras palavras, consistem em correntes transmembranares. Podemos, neste contexto, distinguir duas formas principais de activação neuronal ([Lopes da Silva and van Rotterdam 2005](#); [Lopes da Silva 2002](#); [Nunez \(1995\)](#)): a rápida despolarização das membranas neuronais, que resulta em potenciais de acção mediados pelas condutâncias iónicas dos canais de sódio e potássio dependentes da voltagem, e as alterações lentas no potencial membranar devido à activação sináptica, sendo mediadas por vários sistemas de neurotransmissores. O potencial de acção consiste numa célere modificação do potencial de membrana, na medida em que o potencial intracelular abruptamente se altere de negativo para positivo e, rapidamente (em 1 ou 2 ms) regresse ao potencial de membrana de repouso negativo. Considerando isto, um impulso é gerado, apresentando a capacidade extraordinária de propagar ao longo dos axónios e dendrites sem perda de qualquer amplitude. No que diz respeito aos potenciais pós-sinápticos mais lentos,

devemos discriminar dois tipos: os potenciais excitatórios (EPSPs) e os inibitórios (IPSPs), cuja natureza depende do tipo de neurotransmissor e receptor correspondentes e as suas interacções com canais iónicos específicos e/ou segundos mensageiros intracelulares.

A epileptogénese refere-se a uma alteração na função cerebral que eventualmente resulta em crises epiléticas recorrentes.

Os tipos de crises dependem de mecanismos genéticos, alterações na arquitectura anatómica do cérebro, lesões cerebrais ocupando espaço e condições infecto-inflamatórias que afectam a barreira hematoencefálica. O entendimento dos mecanismos básicos de ictogénese e epileptogénese foi significativamente acelerado quando foram inicialmente identificadas e descritas as descargas epileptiformes (pontas) ([Fischer, 1933](#)). A actividade electrofisiológica anómala subjacente às crises resulta de processos neurobioquímicos iniciados ao nível da célula. A hiperexcitabilidade neuronal e a sua hipsincronia implicam, naturalmente, uma alteração do limiar convulsivo. A expressão da ictogénese e epileptogénese requer um envolvimento neuronal organizado que intermitentemente é eficaz quando são recrutadas redes extensas de neurónios. Assim, o EEG registado no escalpe é um sinal electrofisiológico complexo gerado pelo cérebro composto pela soma de EPSPs e IPSPs. A actividade neuronal intrínseca dos potenciais de acção é muito breve para contribuir de forma mensurável para o EEG ([Merricks et al., 2015](#)). Os potenciais sinápticos, como referido anteriormente, são gerados nas dendrites apicais de grandes neurónios piramidais, orientados verticalmente e localizados nas camadas III, V e VI do córtex ([Olejniczak, 2006](#); [Jackson and Bolger, 2014](#)), sendo que a ponta no EEG deve-se, precisamente, à excitação sináptica recorrente destes. Os fenómenos neurobioquímicos que envolvem canais iónicos dependentes da voltagem e correntes dão origem às manifestações electrofisiológicas de actividade epileptogénica. Enquanto o influxo (extracelular ou intracelular) de cálcio ou sódio origina despolarização que resulta num EPSP, o efluxo (intracelular ou extracelular) de potássio mediado por cálcio e o influxo de cloro mediado por GABA, resultam em hiperpolarização que dão origem a um IPSP nas sinapses dendríticas ([Olejniczak, 2006](#)). Um EPSP nas dendrites cria uma voltagem extracelular que é mais negativa que noutro local qualquer ao longo do neurónio (um IPSP terá o efeito inverso), resultando, assim, num dipolo.

Uma região com carga eléctrica positiva (*source*) é consequentemente separada de uma outra com carga negativa (*sink*). Os astrócitos contribuem para a propagação destas correntes através da potenciação do influxo de cálcio para os neurónios (Olejniczak, 2006). A IED (*interictal epileptiform discharge*) é o marcador característico de epilepsia. O PDS (*paroxysmal depolarizing shift*) é o substracto celular da IED, que tem por base uma alteração em grande escala do potencial da membrana de -85 mV para +30 mV, que culmina num disparo neuronal de surtos rápidos de potenciais de acção que ocorrem sincronamente numa população de neurónios de determinada região.

Naturalmente os achados de EEG patológicos incluem padrões ictais (observados durante um evento epiléptico), actividade interictal e alterações sem potencial epileptogéneo (Schaul N, 1998). Ao contrário dos IED, caracterizados pela presença de pontas e ondas abruptas, em combinação ou não com ondas lentas, e fortemente associadas com epilepsia, as alterações não epileptiformes podem ser caracterizadas por vários padrões distintos expectáveis para determinada idade e condição do paciente (se em vigília ou sono por exemplo). Consistem fundamentalmente em actividade lenta focal, actividade lenta regional ou generalizada bisíncrona, actividade lenta generalizada assíncrona, atenuação focal, atenuação/supressão generalizada e ainda outras actividades (padrões de coma alfa, teta e coma de fusos, etc.) (Schaul N, 1998; Abou-Khalil B, 2006).

Quando se verificam estas alterações não epileptiformes num registo de EEG, estas não são específicas para uma etiologia subjacente (Schaul N, 1998; Abou-Khalil B, 2006). Nestas situações, no entanto, o EEG fornece evidência de disfunção electrofisiológica orgânica e estes padrões observados podem orientar para as possibilidades diagnósticas. Um dos padrões mais frequentes nestes contextos é a actividade lenta focal que pode ser um indício de disfunção cerebral focal, especialmente em adultos em vigília, e parece ser o resultado de uma desaferentação de estruturas subcorticais (Schaul N, 1998; Abou-Khalil B, 2006). Foi inicialmente descrita por Walter, em 1936, (Walter WG, 1936), que propôs o termo ‘ondas delta’ para actividade lenta focal associada a tumores envolvendo os hemisférios cerebrais. É o fenómeno mais comum encontrado em EEG que é indicativo de lesão estrutural localizada (Schaul N, 1998). A actividade lenta é classificada de acordo com a sua frequência como teta (de 4.0 a 7.9 Hz) e como delta (aproximadamente 0.5 a 3.9 Hz) (Abou-Khalil B, 2006). Em alguns casos, a actividade lenta pode apresentar-se como focal e irregular na banda delta, adoptando a designação de actividade delta

polimórfica, que geralmente é devida a uma lesão estrutural ou disfunção subcortical (apesar da correlação anatómica não ser sempre exacta). Esta é avaliada no que concerne a sua amplitude, frequência, topografia, persistência e reactividade (que é o indicador mais fidedigno do grau de disfunção) ([Schaal N, 1998](#)). De salientar que doentes com actividade lenta focal reactiva têm evidência de menor dano cerebral que pacientes com padrão arreactivo ([Schaal N, 1981](#)).

## Introdução

A epilepsia é um grupo complexo, crónico e comum de patologias neurológicas. Em todo o mundo mais de 50 milhões de pessoas têm epilepsia, afectando indivíduos de todas as idades, etnias, culturas e localização geográfica ([Perucca et al., 2014](#); [England et al., 2012](#)). É caracterizada por uma predisposição contínua para crises recorrentes. Definições mais actuais da doença incluem doentes com crises reflexas, aqueles com duas ou mais crises não provocadas com intervalo superior a 24 horas, indivíduos que apresentem risco elevado com uma crise única não provocada ou reflexa e pelo menos 60% de probabilidade de experienciar crises recorrentes nos 10 anos subsequentes quando comparados com a população geral e ainda por classificação de síndrome epiléptico ([Fisher et al., 2014](#)).

Concretamente, uma crise define-se como um evento transitório de características clínicas produzidas por actividade anormal, excessiva e síncrona de descargas neuronais no cérebro. Crises não são sinónimo de epilepsia, e crises com essa etiologia variam de forma significativa em tipo, frequência e intensidade entre indivíduos. Ainda que cerca de 5% da população geral irá experienciar uma crise não provocada durante o período da sua vida ([Hauser et al., 1993](#)), menos de metade destes é que desenvolverá epilepsia ([Berg et al., 1991](#)).

Ainda assim, quando indivíduos com epilepsia não ficam com as crises controladas apesar do tratamento, a qualidade de vida é prejudicada com um índice de incapacidade que atinge o quarto lugar entre 220 patologias, perfazendo 1% da carga global de doença ([Salomon et al., 2012](#); [Murray and Lopez, 1994](#)).

A electroencefalografia é um método de diagnóstico estabelecido para a investigação de pacientes que apresentam eventos clínicos que levantam a suspeita diagnóstica de crises epiléticas ([National Institute for Health and Care Excellence, The Epilepsies. 2015](#)). O seu papel no diagnóstico e classificação dos tipos de crise e síndromes epiléticos está bem documentada ([Leach et al., 2006](#); [King MA et al., 1998](#); [Sierra-Marcos et al., 2011](#); [Cascino, 2001](#)), com uma produtiva e longa história como técnica neurofisiológica usada quer em regime de urgência e internamento, quer em ambulatório ou de maior proximidade à população. Esta implementação do EEG enquanto ferramenta principal na abordagem e seguimento de pessoas com epilepsia é suportado por evidência de nível 1

e 2 (Smith, 2005a). A epilepsia apresenta maior prevalência em regiões mais subdesenvolvidas do mundo, onde os recursos, incluindo estudos baseados em EEG são limitados (Newton and Garcia, 2012; Meyer et al., 2012). Existem guidelines para a realização de EEG de acordo com especificidades europeias, canadianas e americanas, com o propósito de servir como referência em todo o mundo, sendo necessária a sua actualização à medida que a tecnologia evolui (Flink et al., 2002; Task Force of The Canadian Society of Clinical Neurophysiology, 2002; Tsuchida et al., 2016). Outro aspecto interessante a salientar é o facto de que a aplicação clínica do EEG para o diagnóstico de adultos com epilepsia está bem documentado, enquanto a interpretação dos registos electroencefalográficos com o intuito meramente clínico atinge uma concordância interobservador moderada usando inspecção visual (Beniczky et al., 2013a). Existem no entanto várias estratégias e técnicas na aquisição de EEG que fornecem formas adicionais de se identificar actividade epileptiforme que podem variar com a idade (Miskin et al., 2015), duração de registo (Losey and Uber-Zak, 2008) e contexto clínico (Herman et al., 2015). As decisões mais pragmáticas na interpretação de EEG baseiam-se nos registos estandardizados, normalmente com 20 – 30 minutos de duração (Pillai and Sperling, 2006; Airoidi et al., 1999). Infelizmente, a sensibilidade diagnóstica de um EEG de rotina é relativamente baixa, com valores a oscilar entre os 30% e os 50% (King MA et al., 1998; Salinsky M et al., 1987). Aliás, tem sido consistentemente demonstrado que um EEG de 20 minutos pode ser normal em 45 – 66% dos indivíduos com epilepsia (Salinsky M et al., 1987; Doppelbauer et al., 1993; Leach JP et al., 2006; King MA et al., 1998; Goodin DS et al., 1984). A repetição dos registos pode melhorar a sua sensibilidade (Salinsky M et al., 1987; Leach JP et al., 2006), particularmente se forem executados após privação de sono (Renzel et al., 2016), mas continuam a ser incapazes de detectar anomalias relevantes para o diagnóstico numa proporção significativa de indivíduos. Pelo contrário, o EEG de um indivíduo normal raramente mostra IED. Num estudo com 100 voluntários saudáveis, não foram registadas alterações epileptiformes (Jabbari et al., 2000). Em outro estudo com mais de 13.000 jovens do sexo masculino, candidatos a tripulantes de cabine mostraram IED em 0.5% (em 58% destes durante a fotoestimulação) (Gregory RP et al., 1993). Destes, 43 foram seguidos por 29 anos, sendo que apenas uma pessoa desenvolveu epilepsia. Os autores concluíram que a probabilidade de um indivíduo saudável que apresente IED no EEG,



desenvolver epilepsia *a posteriori*, é de 2 – 3% (Gregory RP et al., 1993). As IED são mais comuns em crianças saudáveis entre os 12 meses e os 15 anos de idade (cerca de 1 – 2%) (Eeg-Olofsson O et al., 1971), sendo que estimadamente apenas 8% destas crianças desenvolverá epilepsia (Luders et al., 1987). Cerca de 2% dos pacientes com patologias neurológicas, que não epilepsia, têm IED (Zivin et al., 1968). Dependendo da idade e epileptogenicidade, as IED ocorrem até 98% dos pacientes com epilepsia (Ajmone-Marsan CA et al., 1970).

Não existe uma definição objectiva e rigorosa de IED (Noachtar S et al., 1970). É comum electroencefalografistas experientes discordarem na identificação/valorização das IED, e por esse facto, a interpretação do EEG é substancialmente limitada pela fraca a moderada concordância interobservador (Williams GW et al., 1985). Paradoxalmente, podemos ter um diagnóstico clínico incorrecto de epilepsia em cerca de 30% dos pacientes (Leach JP et al., 2005; Scheepers B et al., 1998; Chadwick D et al., 2002). Muitos autores já discutiram a importância do diagnóstico correcto e classificação electroclínica da epilepsia para elaborar um prognóstico e o uso apropriado da medicação antiepiléptica. Alguns não iniciam terapêutica após a primeira crise (Foutain NB et al., 2006). Outros não valorizam que o risco de recorrência de crises é aumentado pela presença de IED no EEG (Hauser WA et al., 1990). A decisão pela terapêutica anti-epiléptica claramente depende da etiologia da epilepsia e do risco individual de recorrência, mais do que uma regra generalista de iniciar fármacos após uma primeira ou segunda crise.

A investigação de eventos clínicos paroxísticos envolve uma variada gama de técnicas neurofisiológicas, sendo o registo ictal do evento em estudo com EEG de longa duração o *gold-standard* para distinguir eventos epiléticos de não epiléticos (Eddy CM et al., 2014). O diagnóstico diferencial entre síncope e crises psicogénicas não epiléticas é notoriamente difícil de se fazer, mesmo a semiologia descrita por testemunhas pode ser ambígua (Heo JH et al., 2008; Rugg-Gunn FJ et al., 2001).

Nas décadas mais recentes, o uso de registos prolongados de EEG tem aumentado em resposta a esta dificuldade diagnóstica, mais concretamente com o desenvolvimento da monitorização vídeo-eeeg prolongada (MVEP) e EEG Ambulatório (EEGa) (Rosenow F et al., 2015; Michel V et al., 2015).

Apesar de comprovadamente possuir uma sensibilidade diagnóstica bastante alta (Boon P et al., 1999) e modificar o diagnóstico de 58% dos doentes com apenas um estudo

(Ghougassian DF et al., 2004), a MVEP é dispendiosa, frequentemente inconveniente para os doentes e não muito disponível de uma forma geral. Apesar destes pontos, está bem enraizada a ideia de que tem um papel crucial no diagnóstico e abordagem da epilepsia (Velis D et al., 2007), com a limitação tradicional do regime de internamento. À medida que a tecnologia permitiu a miniaturização de equipamentos, tem existindo um interesse recente no EEGa, tornando possível a monitorização EEG prolongada em regime de ambulatório e, dessa forma, tornar-se uma alternativa custo-efectiva à MVEP, apesar de, na grande maioria dos casos, não ser capaz de incluir a modalidade de vídeo do evento clínico (Lawley A et al., 2015; Benbadis SR et al., 2015). Apesar do seu uso crescente na prática clínica, pouco está documentado no que respeita a sua sensibilidade diagnóstica, por exemplo, quando em confronto com registos EEG de rotina. No entanto, ainda não se encontra totalmente estabelecido o papel deste método na avaliação de crises e eventos paroxísticos não epiléticos, bem como na avaliação pré-cirúrgica para candidatos e casos refractários ao tratamento médico quando em comparação com a MVEP. Noutro aspecto em que o EEGa se revela particularmente útil é na detecção/estudo de IED dependentes do sono e variações circadianas nas diferentes síndromes epiléticas, uma área que tem recebido menor atenção da comunidade científica. Dito isto, o EEGa pode talvez ser considerado uma ferramenta subutilizada, até pelas escassas publicações encontradas na literatura.

A questão do diagnóstico de ‘epilepsia’ versus ‘não epilepsia’ é um cenário bastante diferente da classificação do tipo de epilepsia, o que por sua vez é substancialmente diferente de estudos localizadores tendo em vista uma intervenção cirúrgica “curativa”. O uso de EEGa pode certamente contribuir com informações valiosas nestes três níveis de processo diagnóstico, mas o seu valor e sensibilidade não serão de todo idênticos em todos eles. Uma revisão relativamente recente concluiu que eram necessários mais estudos com EEGa por forma a “melhor definir as suas aplicações clínicas e estabelecer o seu papel como uma ferramenta clínica” (Seneviratne U et al., 2013).

### **Resenha histórica do EEG Ambulatório 24 Horas**

O conceito de monitorização electrofisiológica de ambulatório em pacientes teve origem na invenção de Holter de um equipamento de electrocardiografia (ECG) portátil (Holter, 1961). Em 1972, ficou disponível um aparelho de 4 canais para registo contínuo de sinais

fisiológicos (Marson and McKinnon, 1972). Foi descrita, 3 anos mais tarde, a aplicação clínica desta tecnologia na forma de EEG ambulatório (Ives, 1975). Este equipamento consistia em quatro canais com uma gravador de cassetes portátil, com capacidade de registar mais de 24 horas, usado no ombro ou à volta da cintura. O pré-amplificador tinha de ser fixo com fita adesiva no pescoço do paciente e depois conectado ao gravador por um cabo.

O passo seguinte de grande desenvolvimento nesta matéria, ocorreu quando se deu a invenção de um amplificador miniaturizado que podia ser colado ao escalpe com colódio (Quy, 1978). Em aparelhos com 4 canais, as montagens de EEG era desenhadas para utilizar três deles, enquanto o quarto seria usado como relógio, marcador de eventos ou registo de ECG (Bridgers and Ebersole, 1985).

No início dos anos 80, mais precisamente em 1982, foi introduzido um equipamento de 8 canais com registo digital de tempo e marcadores de evento. As cassetes permaneciam a ferramenta usada para a gravação dos registos prolongados, sendo que nessa altura, adoptou-se o procedimento de gravação descontínua ou por épocas, de modo a só se arquivar o EEG desejado em épocas regulares relacionados com a activação do botão de eventos.

A incorporação de pré-amplificadores sem estarem fixos na cabeça, foi declaradamente o maior avanço (Ebersole, 1985). No final desse mesma década, conseguiu disponibilizar-se EEG ambulatório de 16 canais através da ligação/soma de 2 gravadores de cassetes. Já nos anos 90, com o desenvolvimento digital, este método modificou-se substancialmente (Gilliam et al., 1999). O número de canais foi aumentado para 32 e eram, inicialmente, usados discos de memória amovíveis. Subsequentemente, com o desenvolvimento de cartões de memória *flash*, tornou-se possível registar e armazenar EEG contínuo por um período de 24 horas ou superior. Rapidamente, dada a quantidade massiva de informação recolhida que era necessária analisar, foram desenvolvidos programas de detecção de pontas e crises por forma a aumentar a eficiência da tarefa (Gotman, 1982).

No entanto, até ao presente, a análise visual por um especialista permanece o *gold standard*. A incorporação de vídeo digital sincronizado no EEGa conferiu a possibilidade de se poder aferir eventos clínicos captados durante o exame. Isto foi possível através do uso de uma câmara de vídeo com uma lente de ângulo aberto ligado a um computador por um cabo e sincronizado com o EEG (Schomer et al., 1999). Este sistema poderia e

pode ser montado em casa do paciente. Mesmo considerando as restrições à mobilidade quando comparado com a modalidade sem vídeo, é natural que esta configuração seja preferida à hipótese de MVEP, no que a escolha dos pacientes diz respeito.

## Material e Métodos

Estudo retrospectivo que incluiu doentes ( $n = 183$ ), adultos e pediátricos, que realizaram EEG Ambulatório 24 Horas no Serviço de Neurologia – Laboratório de Neurofisiologia do Departamento de Medicina da Unidade Local de Saúde de Matosinhos – Hospital Pedro Hispano, no período entre Maio de 2011 e Maio de 2018. Todos os exames foram requisitados por Neurologia ou Neurologia Pediátrica.

A amostra foi inicialmente dividida em 2 subgrupos, diferenciados por motivo de referência: G1 – suspeita de epilepsia; G2 – diagnóstico de epilepsia.

As variáveis analisadas incluíram o número de fármacos antiepilépticos na altura do exame, o resultado do EEGa incluindo presença e localização de actividade paroxística (AP), actividade lenta focal (AL) ou coexistência de ambas, a presença de alterações na derivação electrocardiográfica, registo, através de botão de acção e/ou diário clínico de crises epilépticas e/ou eventos paroxísticos não epilépticos sinalizados pelos doentes e o número e tipo de exames neurofisiológicos (EEG rotina e EEG sono) realizados previamente ao EEGa.

O equipamento utilizado para aquisição de sinal electroencefalográfico foi uma Headbox Micromed® SD LTM32 BS, com cartão de memória SD de 2 GB acoplado e *software* SystemPlus - posteriormente SystemPlus Evolution. Os eléctrodos de registo foram da marca Grass® com disco de ouro de 152 cm, aplicados com colódio tendo por base o Sistema Internacional 10/20, com 6 eléctrodos adicionais (F9/F10, T9/T10, P9/P10) e ainda uma derivação adicional para registo electrocardiográfico. No início do registo com taxa de amostragem de 256 Hz, as impedâncias eram inferiores a 5 KOhms. O eléctrodo de terra/G1 foi colocado na posição do eléctrodo FCz e o eléctrodo de referência/G2 em CPz.

A duração do registo foi maior ou igual a 24 Horas e os doentes tinham na sua posse uma folha de registo de eventos onde anotariam a hora e detalhariam as queixas / manifestações clínicas que motivaram a realização do exame ou outras que considerassem relevantes.

A análise e relatório final dos EEGa da totalidade da amostra foram realizados, por inspecção visual, por um único médico Neurofisiologista Clínico.

## Questões Éticas

O presente trabalho, assim como o tratamento de dados, foi realizado de acordo com a ‘Declaração de Helsínquia’ adoptada pela 18.<sup>a</sup> Assembleia Geral (AG) da Associação Médica Mundial (AMM), Helsínquia, Finlândia, junho 1964, e corrigida pela 29.<sup>a</sup> AG da AMM, Tóquio, Japão, outubro 1975, pela 35.<sup>a</sup> AG da AMM, Veneza, Itália, outubro 1983, pela 41.<sup>a</sup> AG da AMM, Hong Kong, setembro 1989, pela 48.<sup>a</sup> AG da AMM, Somerset West, República da África do Sul, outubro 1996, pela 52.<sup>a</sup> AG da AMM, Edimburgo, Escócia, outubro 2000, pela 53.<sup>a</sup> AG da AMM, Washington 2002 (acrescentado esclarecimento ao parágrafo 29), pela 55.<sup>a</sup> AG da AMM, Tóquio 2004 (acrescentado esclarecimento ao parágrafo 30), pela 59.<sup>a</sup> AG da AMM, Seul, outubro 2008 e pela 64.<sup>a</sup> AG da AMM, Fortaleza, outubro 2013.

A manipulação dos dados foi feita estritamente de acordo com o deferimento da Comissão de Ética e Conselho de Administração da Unidade Local de Saúde de Matosinhos EPE – Hospital Pedro Hispano, sendo que, o carácter confidencial e anónimo das informações relacionadas com dados privados dos doentes foi garantido.

De acordo com a Deliberação n.º 1704/2015 da Comissão Nacional de Protecção de Dados – Aplicável aos tratamentos de dados pessoais efectuados no âmbito de Investigação Clínica, o presente estudo foi submetido àquele organismo, tendo sido obtida a *Autorização n.º 5920/2017* que determinou:

- A Unidade Local de Saúde de Matosinhos EPE - Hospital Pedro Hispano, NIPC 506361390, notificou à Comissão Nacional de Protecção de Dados (CNPd) um tratamento de dados pessoais com a finalidade de realizar um Estudo Clínico sem Intervenção.

O participante é identificado por um código especificamente criado para este estudo, constituído de modo a não permitir a imediata identificação do titular dos dados; designadamente, não são utilizados códigos que coincidam com os números de identificação, iniciais do nome, data de nascimento, número de telefone, ou resultem de uma composição simples desse tipo de dados.

A chave da codificação só é conhecida do (s) investigador (es).

Não há consentimento do participante. A justificação para a não recolha do consentimento tem por base a impossibilidade da sua obtenção. A CEC reconheceu o interesse público importante deste estudo. A informação é recolhida indiretamente do processo clínico.

As eventuais transmissões de informação são efetuadas por referência ao código do participante, sendo, nessa medida, anónimas para o destinatário.

A CNPD já se pronunciou na Deliberação n.º 1704/2015 sobre o enquadramento legal, os fundamentos de legitimidade, os princípios aplicáveis para o correto cumprimento da Lei n.º 67/98, de 26 de outubro, alterada pela Lei n.º 103/2015, de 24 de agosto, doravante LPD, bem como sobre as condições e limites aplicáveis ao tratamento de dados efetuados para a finalidade de investigação clínica.

No caso em apreço, o tratamento objeto da notificação enquadra-se no âmbito daquela deliberação e o responsável declara expressamente que cumpre os limites e condições aplicáveis por força da LPD e da Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, alterada pela Lei n.º 73/2015, de 27 de junho – Lei da Investigação Clínica –, explicitados na Deliberação n.º 1704/2015.

O fundamento de legitimidade é o interesse público importante, também reconhecido pela CEC. Este tratamento é indispensável ao exercício das atribuições legais ou estatutárias do responsável, por corresponder à finalidade da atividade principal ou acessória do responsável. A informação tratada é recolhida de forma lícita, para finalidade determinada, explícita e legítima e não é excessiva – cf. alíneas a), b) e c) do n.º 1 do artigo 5.º da LPD. Assim, nos termos das disposições conjugadas do n.º 2 do artigo 7.º, da alínea a) do n.º 1 do artigo 28.º e do artigo 30.º da LPD, bem como do n.º 3 do artigo 1.º e do n.º 9 do artigo 16.º ambos da Lei de Investigação Clínica, com as condições e limites explicitados na Deliberação da CNPD n.º 1704/2015, que aqui se dão por reproduzidos, autoriza-se o presente tratamento de dados pessoais.

Da LPD e da Lei de Investigação Clínica, nos termos e condições fixados na presente Autorização e desenvolvidos na Deliberação da CNPD n.º 1704/2015, resultam obrigações que o responsável tem de cumprir. Destas deve dar conhecimento a todos os que intervenham no tratamento de dados pessoais.

Declara-se não existirem conflitos de interesse ou contrapartidas financeiras neste trabalho.

## Resultados

### Caracterização demográfica e clínica

O presente estudo de coorte retrospectivo incluiu 183 doentes (102 mulheres e 81 homens, sendo 153 adultos e 30 pediátricos, idade média de 36,7 anos. Esta amostra foi, por estratégia metodológica comparativa, *ab initio*, subdividida em 2 grupos por motivo de referenciação, correspondendo o G1 ao grupo de doentes com suspeita clínica de epilepsia e G2 ao grupo de doentes com diagnóstico de epilepsia. As suas características demográficas e clínicas estão detalhadas na Tabela 1.

**Tabela 1** - Caracterização demográfica e clínica.

	G1 (n=88)	G2 (n=95)
Idade (Anos, Mediana)	43	31
Adultos/ Pediátricos	81 A/ 7 P	72 A/ 23 P
Sexo Masculino, n (%)	38 (43%)	43 (45%)
Sexo Feminino, n (%)	50 (57%)	52 (55%)
Tipo de Epilepsia		
Focal, n (%)	35 (40%)	75 (79%)
Generalizada, n (%)	10 (11%)	17 (18%)
Indeterminado, n (%)	43 (49%)	3 (3%)
FAE		
0 Fármacos n (%)	49 (56%)	1 (1%)
1 Fármaco n (%)	32 (36%)	48 (51%)
2 Fármacos n (%)	7 (8%)	25 (26%)
3 Fármacos n (%)	-	19 (20%)
4 Fármacos n (%)	-	2 (2%)

Abreviaturas: FAE, fármacos antiepilépticos.

A constituição dos grupos G1 e G2 revelou que o primeiro incluía 88 doentes e o segundo 95 doentes, com medianas de 43 e 31, respectivamente. A distribuição por género foi de 43% doentes (n=38) do sexo masculino para o G1 e 45% (n=43), sendo que no G1 estavam incluídos 7 doentes pediátricos enquanto no G2 existiam 23. Em termos farmacológicos, nomeadamente no que diz respeito fármacos antiepilépticos (FAE), no G1, 49 (56%) doentes estavam sem terapêutica, 32 (36%) tomavam 1 FAE e 7 (8%) doentes tomavam 2 FAE. Comparativamente, e de forma expectavelmente mais frequente, documentou-se que no G2 existia 1 único doente (1%) não fazia FAE, 48



(51%) tomava 1, 25 (26%) tomava 2, 19 (20%) e 2 (2%) doentes tomavam 4 FAE. Foi ainda detalhada, por análise da informação clínica disponibilizada, que categoria de epilepsia estava em causa à partida para o EEGa, isto é, no duplo contexto de suspeita ou diagnóstico. Assim, no G1 verificava-se a suspeita de epilepsia focal em 35 (40%) dos doentes, generalizada em 10 (11%) e epilepsia indeterminada em 43 (49%) por quadro clínico complexo ou não esclarecedor após consulta do processo clínico em data prévia e mais próxima possível na realização do EEGa.

Por oposição, no G2 foram incluídos 75 (79%) doentes com o diagnóstico prévio de epilepsia focal, 17 (18%) com epilepsia generalizada e ainda 3 indivíduos que era de natureza desconhecida e/ou indeterminada aquando a realização do EEGa.

### Investigação Neurofisiológica Prévia

Procedeu-se ao registo de qual foi a investigação neurofisiológica prévia a estes doentes no início dos eventos/queixas suspeitas de serem manifestações de epilepsia (G1) ou da determinação do seu diagnóstico (G2), no que concerne tipo e quantidade de exames.

**Tabela 2 - Investigação Neurofisiológica Prévia ao EEGa.**

	G1 (n=88)	G2 (n=95)
<b>EEG Rotina</b>		
0, n (%)	39 (44%)	35 (37%)
1, n (%)	34 (39%)	22 (23%)
2, n (%)	11 (13%)	12 (13%)
3, n (%)	2 (2%)	12 (13%)
4, n (%)	0 (0%)	8 (8%)
5, n (%)	2 (2%)	3 (3%)
≥ 6, n (%)	0 (0%)	3 (3%)
<b>EEG Sono</b>		
0, n (%)	33 (38%)	22 (23%)
1, n (%)	42 (48%)	24 (25%)
2, n (%)	7 (8%)	15 (16%)
3, n (%)	2 (2%)	15 (16%)
4, n (%)	3 (3%)	4 (4%)
5, n (%)	1 (1%)	5 (5%)
≥ 6, n (%)	0 (0%)	10 (11%)

Da sua análise, verifica-se que no G1, 39 (44%) doentes não realizaram EEG de rotina, 34 (39%) realizaram 1, 11 (13%) foram sujeitos a 2 exames, 2 (2%) realizaram 3 e ainda

5 exames deste tipo. No que diz respeito EEG de sono, realizado sempre com privação do mesmo na noite prévia, comprova-se que 33 (38%) dos doentes não realizaram este exame, 42 (48%) tiveram acesso a 1, 7 (8%) a 2, 2 (2%) realizaram 3 EEGs de sono, 3 (3%) realizaram 4 e ainda 1 (1%) único foi submetido a 5 destes exames. No grupo com diagnóstico prévio de epilepsia (G2), 35 doentes não realizaram EEG de rotina, 22 realizaram 1, 12 realizaram 2 e 3, 8 realizaram 4 exames, 3 realizaram 5 e ainda 3 realizaram 6 ou mais EEG de rotina, o que corresponde a 37%, 23%, 13%, 13%, 8%, 3% e 3%, respectivamente. No que concerne EEG de sono, 22 (23%) não o executaram, 24 (25%) realizaram 1, 15 (16%) realizaram 2 e 3, 4 (4%) fizeram 4, 5 (5%) realizaram 5 exames e ainda 10 (11%) foram sujeitos a 6 ou mais EEG de sono. Os resultados obtidos pelo EEGa, por subgrupo, encontram-se detalhados na Tabela 3.

## Resultados do EEGa

**Tabela 3 - Resultados EEGa.**

Achados electroencefalográficos		G1 (n=88)		G2 (n=95)	
Normal, n (%)		53 (60%)		19 (20%)	
Actividade lenta focal, n (%)		4 (4%)		1 (1%)	
Actividade lenta focal + Actividade paroxística, n (%)		12 (14%)		37 (39%)	
Actividade paroxística, n (%)		19 (22%)		38 (40%)	
Topografia das Alterações		G1 (Total=35)		G2 (Total=76)	
Lobo Frontal	Esquerdo	1	Esquerdo	5	
	Direito	4	Direito	5	
	Bilateral	0	Bilateral	2	
Lobo Temporal	Esquerdo	16	Esquerdo	27	
	Direito	7	Direito	17	
	Bilateral	3	Bilateral	6	
Lobo Parietal	Esquerdo	0	Esquerdo	1	
	Direito	0	Direito	0	
	Bilateral	0	Bilateral	0	
Lobo Occipital	Esquerdo	1	Esquerdo	1	
	Direito	1	Direito	1	
	Bilateral	1	Bilateral	1	
Multifocal		1		4	
Generalizada		0		6	

<b>Sensibilidade EEGa</b>	<b>G1 (n=88)</b>	<b>G2 (n=95)</b>
EEGa 'positivo', n (%)	35 (40%)	76 (80%)
EEGa 'negativo', n (%)	53 (60%)	19 (20%)
<b>Crises Epilépticas (11% Amostra)</b>		
Sim, n (%)	2 (2%)	18 (19%)
Não, n (%)	86 (98%)	77 (81%)
<b>Eventos Não Epilépticos (10% Amostra)</b>		
Sim, n (%)	14 (16%)	5 (5%)
Não, n (%)	74 (84%)	90 (95%)
<b>Alterações ECG (5% Amostra)</b>		
Sim, n (%)	6 (7%)	3 (3%)
Não, n (%)	82 (93%)	92 (97%)

Abreviaturas: EEGa, EEG ambulatório 24 horas; ECG, electrocardiograma.

No primeiro grupo, no contexto clínico de suspeita de epilepsia, o EEGa revelou-se de características normais em 53 (60%) doentes, com actividade lenta focal (AL) em 4 (4%), AL e adicionalmente actividade paroxística (AP) em 12 (14%) e ainda apenas AP em 19 (22%) de G1. No G2, 19 (20%) doentes apresentaram o exame normal, 1 (1%) tinha AL, 37 (39%) coexistia AL com AP e em 38 (40%) documentava-se exclusivamente AP. Se analisarmos a topografia das alterações, ao nível lobar com lateralização e, para esse efeito exclusivo, assumir n = 35 como G1 e n = 76 como G2, verifica-se que no primeiro grupo (G1) 5 doentes tinham actividade patológica restrita ao lobo frontal (1 esquerdo; 4 direito), 26 doentes no lobo temporal (16 esquerdo; 7 direito; 3 bilateral), nenhum tinha alterações no lobo parietal, 3 acusavam disfunção occipital (1 esquerdo; 1 direito; 1 bilateral) e ainda um único caso de actividade patológica multifocal e nenhum de distribuição generalizada. Em G2, foram registadas alterações patológicas no lobo frontal em 12 doentes (5 esquerdo; 5 direito; 2 bilateral), 50 doentes com epilepsia apresentavam alterações no lobo temporal (27 esquerdo; 17 direito; 6 bilateral), um doente tinha actividade patológica no lobo parietal esquerdo, 3 doentes na região occipital (1 esquerdo; 1 direito; 1 bilateral), 4 apresentavam carácter multifocal e ainda 6 doentes demonstraram actividade paroxística generalizada. Da análise topográfica advém um aspecto incontornável dentro dos exames alterados que é o facto de no G1 26 doentes e no G2 50 doentes possuírem actividade patológica restrita aos lobos temporais, isto é, 74% das suspeitas e 66% dos diagnósticos, respectivamente.

No que diz respeito à sensibilidade da técnica verifica-se que 40% dos doentes de G1 possuíam EEGa alterado enquanto 60% apresentavam-no de características normais, enquanto em G2 80% deste subgrupo tinha actividade patológica (verdadeiros positivos) no exame e 20% eram normais (falsos negativos).

A duração relativamente longa do registo desta modalidade dá a possibilidade acrescida de serem registados eventos clínicos, de etiologia epiléptica e não epiléptica, sendo que no presente estudo foram registadas 20 crises (11% da amostra total) divididas por 2 (2%) no G1 e 18 (19%) no G2. No que concerne eventos clínicos sinalizados, não epilépticos, foram documentados 19 (10% da amostra total) com a distribuição a ser 14 (16%) para o G1 e 5 (5%) para o G2.

A possibilidade de registo electrocardiográfico por um dia completo não foi descurada e a análise por subgrupo revelou que 6 (7%) tinham o ECG arritmico (4 extrassístoles ventriculares, 1 bradicardia, 1 bloqueio aurículoventricular) e no G2 3 (3%) doentes apresentaram alterações cardíacas, especificamente 2 com extrassístoles ventriculares e 1 com bloqueio aurículoventricular.

### Análise custo-benefício

Posto isto, foi necessário analisar do ponto de vista do custo as diferentes modalidades de EEG, o que se encontra detalhado na Tabela 4.

**Tabela 4 - Análise de custo das modalidades de EEG.**

Tipo de Exame	Tabela Preços (em €) <sup>1</sup>	TSDT	MNC	TOTAL
	Portaria n.º 163/2013 de 24 Abril Portaria n.º 207/2017 de 11 Julho	Valor/h = 7,29 € <sup>2</sup>	Valor/h = 16,80 € <sup>2</sup>	(€)
EEG Rotina	58,80	1h <sup>3</sup> → 7,29	15min <sup>3</sup> → 4,20	70,29
EEG Sono	77,30	01h30 <sup>3</sup> → 10,94	20min <sup>3</sup> → 5,60	93,84
EEGa	134,60	2h <sup>3</sup> → 14,58	2h <sup>3</sup> → 33,60	182,78
Monitorização Video - EEG 24h	437,70	24h <sup>3</sup> → 174,96	5h <sup>3</sup> → 67,20	679,86

<sup>1</sup> Tabela de Preços das Instituições e Serviços Integrados do SNS. Ambas as portarias em vigor durante a recolha retrospectiva da amostra.

<sup>2</sup> Valores baseados em remuneração por hora de trabalho no valor da relação jurídica de emprego de um TSDT e MNC no início de carreira.

<sup>3</sup> Duração de exame, incluindo execução, análise e relatório determinadas pela prática diária do Lab. Neurofisiologia da ULSMatosinhos.

Nota: os valores/hora não foram actualizados no contexto de horário suplementar/nocturno/extraordinário, tendo sido considerados trabalho diurno regular.

Abreviaturas: EEGa, EEG ambulatório 24 horas; TSDT, Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica;  
MNC, Médico Neurofisiologista Clínico.

O custo efectivo de um meio complementar de diagnóstico entende-se como o seu valor tabelado pela tutela, nomeadamente pela Portarias nº. 163/2013 de 24 de Abril e nº. 207/2017 de 11 de Julho, ambas cruzaram a recolha retrospectiva da amostra e adicionalmente os encargos com os recursos humanos obrigatórios para a sua aquisição, análise, relatório e validação como são o Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT) e o Médico Neurofisiologista Clínico.

Se atentarmos à Tabela 2 em termos de tipo e número de exames por doente realizado antes do EEGa, podemos analisar o impacto económico da investigação neurofisiológica associada a cada subgrupo, após os valores determinados para o custo das modalidades na Tabela 4. A Tabela 5 sintetiza este impacto.

**Tabela 5 - Impacto Económico da Investigação Neurofisiológica Prévia.**

<b>Quantidade</b>	<b>G1 (n=88)</b>	<b>G2 (n=95)</b>
EEG Rotina	72	151
EEG Sono	79	218
Total	151	287
<b>Custo</b>		
EEG Rotina	5.060,88 €	10.613,79 €
EEG Sono	7.444,96 €	20.457,12 €
Total	12.505,84 €	31.070,91 €
Média	142,11 €/ doente	327,06 €/ doente

*2,3x superior*




Ao observarmos a Tabela 5, e atendendo aos valores determinados na Tabela 4, determinamos que no grupo G1, os 88 doentes realizaram em média 1,7 exames antes do EEGa, 0,82 EEG de rotina e 0,90 EEG de sono, leva a uma média para este grupo de 142,11€ de investimento médio. No grupo G2, os 95 doentes realizaram em média 3,6 exames antes, 1,57 EEG de rotina e 2,27 EEG de sono, culminando em um gasto de 327,06€ por cada doente deste grupo. Dito isto, é possível concluir que, até à realização de EEGa, se tinha investido 2,3 vezes mais nos doentes com o diagnóstico de epilepsia, no que a EEG de rotina e sono diz respeito.

Ainda assim, podemos tentar definir o custo por diagnóstico correcto de epilepsia que do ponto de vista conceptual envolve uma dupla parcela: os encargos do exame positivo na presença da doença mais o custo dos falsos negativos que são definidos pelo número de EEGa normais em doentes com epilepsia no subgrupo com o diagnóstico prévio estabelecido, isto é, grupo G2. Com esse objectivo, desenvolveu-se um modelo de Economia Clínica que se detalha na Tabela 6.

**Tabela 6** - Análise da custo-efectividade do EEGa.

Custo por Diagnóstico Correcto de Epilepsia					Modelo de Economia Clínica
<i>Custo Verdadeiro Positivo + Custo Falsos Negativos = Custo Diagnóstico Correcto de Epilepsia</i>					
EEG Rotina	70,29 €	+	(0,49 <sup>1</sup> x 70,29 €)	=	104,73 €
EEG Sono	93,84 €	+	(0,30 <sup>1</sup> x 93,84 €)	=	121,55 €
EEGa	182,78 €	+	(0,20 <sup>2</sup> x 182,78 €)	=	219,34 €



*1,80 x Superior*

<sup>1</sup> Sensibilidade média para EEG de Rotina e Sono documentados na literatura de 49% e 70%, fixando os falsos negativos em 51% e 30%, respectivamente. (*Binnie CD et al., 1999*).

<sup>2</sup> Senbilidade da amostra, i.e., valor percentual de detecção de IED pelo EEGa em doentes com diagnóstico de epilepsia, fixando os falsos negativos, nesta amostra, em 20%.

A análise atenta do modelo definido expõe que o EEGa (219,34€) tem um custo 1,8x superior ao EEG de sono (121,55€) para chegar ao diagnóstico de epilepsia, isto é, em detectar actividade epiléptica. Naturalmente, este modelo assenta e operacionaliza estimativas de gastos com recursos humanos e temporizações, valores de sensibilidades inerentes à pesquisa bibliográfica e ainda ao desempenho intrínseco dos exames nesta amostra específica, no que particularmente respeita os falsos negativos, com todas as variáveis envolvidas.

## Discussão

A avaliação deste método passa forçosamente por inferirmos sobre a sua eficácia intrínseca em relação aos outros exames, considerados de primeira linha, na investigação de epilepsia, ou seja, EEG de rotina e EEG de sono. Neste contexto, podemos afirmar que para o subgrupo submetido a EEGa com suspeita de epilepsia (G1), a sensibilidade foi de 40,00% com o aspecto influenciador e merecedor de reflexão que é o facto de 44.32% estarem sob fármacos antiepilépticos (FAE), sendo que inclui 8% destes estavam sob politerapia com 2 FAE. É questionável se efectivamente o uso de FAE não diminui, neste caso concreto, a sensibilidade do EEGa, invalidando o seu contributo na avaliação do quadro clínico, i.e., o exame não revela alterações, o doente permanece com fármaco antiepiléptico e o médico prescritor não beneficia da utilização do exame nem das suas potencialidades esclarecedoras na detecção de IED. No grupo que realiza o exame já com o diagnóstico determinado (G2), a sensibilidade foi de 80,00%. Combinando ambos os valores e considerando a nossa amostra total, verificámos que o EEGa detectou IED em 61,20% dos indivíduos. No que diz respeito à mudança de suspeita/diagnóstico do tipo de epilepsia, de referir que 10 doentes foram referenciados por epilepsia generalizada, que no entanto, no EEGa revelaram actividade paroxística focal, sendo que no sentido contrário de diagnóstico de epilepsia focal, apenas 1 doentes viu o seu diagnóstico ser alterado para epilepsia generalizada.

A subanálise de topografia das alterações implicou os lobos temporais como as regiões cerebrais mais envolvidas na actividade patológica (74,29% no G1; 65,79% no G2). Ora, uma proporção relevantes das suspeitas de diagnóstico do grupo G1 eram clinicamente sugestivas de epilepsia do lobo temporal. A comparação com dados da literatura sobre a incidência populacional desta epilepsia ([Hauser e Kurland, 1975](#); [Semah et al., 1998](#); [Asadi-Pooya AA et al., 2017](#)), que pode ser do lobo temporal mesial incluindo hipocampo ou então lateral / neocortical, em adultos suporta que se encontra sobrerrepresentada nos doentes com suspeita de epilepsia não confirmada pelos EEG de rotina e sono. Posto isto, o EEGa evidencia grande preponderância para o diagnóstico precoce de tipo de epilepsia, podendo, após uma análise custo-benefício favorável no caso concreto de suspeita de diagnóstico de epilepsia focal do lobo temporal, constituir o exame de primeira linha.

Numa revisão da literatura que documenta esta sensibilidade do EEGa em captar IED por um período aproximado de 24 horas, verifica-se que os valores publicados oscilam entre os 11% e os 78% (11% por [Bridgers e Ebersole, 1985](#); 20% por [Wang et al., 2001](#); 26% por [Morris, 1994](#); 31% por [Cull, 1985](#); 33% por [Liporace et al., 1998](#); 40% por [Koepp et al., 2000](#); 60% por [Ebersole e Leroy, 1983](#); 78% por [Wirrell et al., 2008](#)).

Estes dados suportam uma sensibilidade diagnóstica elevada, capaz de integrar o topo das percentagens já publicadas, mesmo quando em confronto com este último estudo que foi realizado única e exclusivamente na faixa etária pediátrica, idades cujas alterações de EEG são *per si* mais comuns independentemente da suspeita ou diagnóstico de epilepsia, o que pode parcialmente justificar um valor tão alto de casos detectados com IED.

De forma independente, podemos inferir sobre a vantagem da realização de EEGa em casos de doentes que apresentem o EEG de rotina e sono normais. Aqui, os nossos dados suportam um acréscimo de capacidade diagnóstica acrescida, uma vez que 19% dos doentes que realizaram o exame, independentemente do subgrupo, apresentaram EEGa com actividade paroxística, quando as outras modalidades eram previamente normais, sendo que se restringimos ao grupo de suspeita de diagnóstico este valor, naturalmente, como já referido, sobe para 40,00%.

Pelo contrário, um número importante de falso negativos (n=19; 20,00%), isto é, de doentes com diagnóstico de epilepsia pré-estabelecido apresenta EEGa de características normais, o que merece a reflexão por dois prismas independentes, mas correlacionáveis: o diagnóstico está incorrectamente feito nestes doentes e a sua percentagem é muito similar à que se estima como diagnósticos equivocados de epilepsia ([Leach JP et al., 2006](#); [Scheepers B et al., 1998](#); [Chadwick D et al., 2002](#)) ou a terapêutica antiepiléptica controla e modela, não permitindo a identificação de IED no exame, sendo que no G2, existia 1 doente sem AE, 48 doentes tomavam 1 AE, 25 estavam sob 2, 19 sob 3 e 2 tomavam mais de 4.

Dito isto, é igualmente indissociável o facto de que sendo um meio não invasivo, tremendamente influenciado pelo volume condutor, os IED não são revelados, por nenhuma modalidade electroencefalográfica, em cerca de 8 a 10% dos doentes com o diagnóstico clínico de epilepsia ([Binnie et al., 1999](#)), sendo que em EEG rotina atinge os 40 – 55% e com privação de sono e repetição dos registos os 80 a 90% de sensibilidade



(Tartara et al., 1980; Goodin e Aminoff, 1984; Leach et al, 2006; Marsan e Zivin, 1970; Salinsky et al., 1987).

No que diz respeito há capacidade do EEGa em registar crises epilépticas ou eventos paroxísticos sinalizados pelos utentes, não epilépticos, o nosso estudo ao revelar, respectivamente 10.93% (G1 - 2,27%; G2 - 18.95%) e 10,38% (G1 - 15,91%; G2 - 5,26%) pode ser confrontado com outras séries internacionais nomeadamente um em concreto que também procedeu à divisão em grupo com suspeita e grupo com diagnóstico. Especificamente [Foley et al., 2000](#) chegaram a valores de 17% (G1) / 45% (G2) e 69% (G1) / 43% (G2), mas que a duração do registo podia oscilar entre 1 a 4 dias. Outros estudos, cuja duração do EEGa seja 24 horas, publicaram dados, sobre o registo de crises e eventos não epilépticos, respectivamente, na ordem dos 11.9% e 36.3% ([Morris et al., 1994](#)), 5.5% e 18.5% ([Saravanan et al., 2001](#)), 28% e 78% ([Wirrell et al., 2008](#)), 55% e 44% ([Aminoff et al., 1988](#)), 6.5% e 15.4% ([Bridgers e Ebersole, 1985](#)), 17% e 30% ([Faulkner et al., 2012b](#)).

Numa primeira análise do custo-efectividade do EEGa é importante aferir, como já foi referido, quanto de facto custa a execução e leitura deste e de outros exames. Assim, chegou-se ao valor de 182,78€ para o EEGa, enquanto para o EEG de Rotina cifrou-se nos 70,29€ e para EEG de Sono em 93,84€. Pelo mesmo método estimou-se que o custo de Monitorização Vídeo-EEG Prolongada (MVEP), por dia, orça em 679,86€. Esta última modalidade, tradicionalmente, prolonga-se por cinco dias consecutivos, pelo que pode atingir os 3.399,30€. Assim extrapola-se que a MVEP é 3,7 vezes mais dispendiosa que o EEGa para um período de 24 horas e 18.5 vezes mais cara quando realizada durante cinco dias. O EEGa é 2 vezes mais dispendioso que o EEG Sono e 2,6 vezes que o EEG de Rotina. Dados provenientes de três estudos que abordaram esta questão económica chegaram a valores de MVEP de 900 a 1400 dólares/dia nos EUA, 567€/dia na Europa, 70 dólares/dia na Índia e 948 dólares/dia na Australia, onde o EEGa fica por 237 dólares/dia. ([Lagerlund et al., 1996](#); [Chemmanam T et al., 2009](#); [Faulkner et al., 2012](#)). As indicações, eficácia e custo-efectividade entre EEGa e MVEP foi já estudada em diferentes contextos e sob várias perspectivas ([Dash et al, 2012](#); [Schomer DL et al., 1999](#); [Rizvi SA et al., 2013](#); [Alix JPJ et al., 2014](#); [Michel V et al., 2015](#)) não sendo esse o âmbito e objecto de análise do presente estudo.

Recuando para a apresentação dos números da investigação neurofisiológica pré-EEGa (Tabela 2) e seu impacto económico (Tabela 5), comprova-se um gasto 2,3x superior para o subgrupo G2. Este aspecto pode revelar-se dicotómico. Se não atentemos: por um lado não será indissociável, naturalmente, a duração da doença e a necessidade de repetição de exames ao longo da mesma, mas por outro atendendo à elevada sensibilidade comprovada do EEGa, seria legítimo recorrer a um menor número de exames de rotina e sono previamente, para se confirmar ou alterar o diagnóstico através do EEGa.

Daqui decorre que, de uma forma geral e nesta amostra, para estudos das epilepsias em geral o exame de primeira linha será o EEG com prova de sono, mas para os casos negativos, como a probabilidade de um segundo EEG ser igualmente normal é uma possibilidade, provavelmente esta relação inverte-se-á, tornando o EEGa mais custo-efectivo. Estes aspectos são, a nosso ver, igualmente verdadeiros no que concerne a epilepsia do lobo temporal, ou seja, ainda que mais dispendioso na proporção 1:1, a suspeita clínica aliada à particular apetência já demonstrada do EEGa detectar alterações no lobo temporal, torna-o muito provavelmente mais eficaz a um menor preço a curto-médio prazo que um EE de rotina e até EEG de sono.

Finalmente, a análise da custo-efetividade do EEGa comparativamente com o EEG sono, demonstrou que o custo para diagnóstico correcto de epilepsia é 1,80x superior do primeiro *versus* o segundo. Estes dados suportam os argumentos anteriores de que o EEG de sono deve ser realizado em primeira instância, à excepção do caso de normalidade do primeiro (2 EEG de sono são mais dispendiosos que 1 EEGa) ou de suspeita clínica robusta de epilepsia do lobo temporal.

## Conclusão

O EEGa é uma ferramenta com escassas publicações científicas associadas, ainda que esteja cientificamente comprovada a sua importância no diagnóstico e acompanhamento de doentes com suspeita ou já confirmação de epilepsia.

O presente estudo indicia de forma robusta que o EEGa é particularmente promissor e eficaz nos contextos em que os exames de primeira linha (EEG rotina e EEG sono) não apresentam alterações comprometedoras ou o diagnóstico clínico esteja baseado apenas na história clínica e persistam dúvidas ao médico prescriptor. Adicionalmente, os resultados deste estudo suportam que o EEGa deve ser considerado quando o quadro clínico seja sugestivo de uma epilepsia focal temporal ou então exista uma frequência significativa de eventos suspeitos de serem crises epiléticas e/ou eventos paroxísticos não epiléticos. O conjunto destas indicações terão, naturalmente, uma repercussão na sua capacidade diagnóstica e inclusive de monitorização da terapêutica, influenciando, influenciando a tomada de decisão clínica numa proporção significativamente alta de doentes; em alguns estudos na sua maioria. A análise custo-benefício, através da de um modelo de Economia Clínica, revelou que o custo para diagnóstico correcto de epilepsia é 1,8x superior no EEGa comparativamente ao EEG de sono, justificando clínica e economicamente a utilização do primeiro ao invés de repetir o segundo, caso este seja de características normais e a suspeita e/ou dúvidas diagnósticas persistam.

Ainda que seja fora do âmbito deste trabalho, de certa forma, a escassa utilização do EEGa em Portugal, parece dever-se à preferência de um largo espectro de clínicos no uso reiterado da MVEP, método que pode ser aproximadamente 18 vezes mais dispendioso, mesmo considerado a duração (5 dias vs 1 dia), sem que, segundo a literatura internacional, daí advenham vantagens inequívocas, sendo inclusive muito menor tolerado pelos doentes. Em termos tecnológicos e de sensibilidade, os equipamentos de EEGa são similares aos usados em ambiente hospitalar nomeadamente na MVEP, pelo que a necessidade de internamento e permanência por vários dias deve ser reavaliada individualmente. Adicionalmente, a qualidade desmonstrada por registos EEGa durante a sonolência e fases de sono, momentos de mais frequente a actividade epilética, é elevada e idêntica à MVEP. Aliás a técnica de colocação de eléctrodos é idêntica à usada na MVEP, resultando em baixa tendência à contaminação artefactual. As taxas muito

similares de detecção de eventos ictais entre EEGa e MVEP sugerem que esta desvantagem largamente evocada pode estar sobrestimada, sendo que os estudos que documentam superioridade da MVEP assentam fundamentalmente na manipulação terapêutica durante a realização desta, que é contraindicado no EEGa. A principal incapacidade do EEGa reside na dificuldade de documentar a semiologia de crises epiléticas, o que pode culminar em erros diagnósticos entre determinados tipos de crises e pseudocrises. Avanços técnicos recentes permitiram o aparecimento de registo vídeo sincronizado com o EEGa em casa dos doentes, esbatendo esta principal crítica ao seu desempenho. A disponibilidade alocada apenas ao equipamento, que se pode revelar fulcral em casos clínicos em que as crises ocorrem em surtos, reprodutibilidade, expectável menor tempo de espera, exposição a desencadeantes naturais, aliado ao seu carácter custo-efectivo, tornam esta ferramenta neurofisiológica de elevada sensibilidade, um aliado comprovadamente poderoso no diagnóstico e caracterização das epilepsias e/ou eventos paroxísticos de etiologia não epilética.

São naturalmente necessários estudos adicionais incorporando os custos e resultados que alicercem o desenvolvimento eficaz de estratégias para a investigação em diferentes contextos, por forma a potenciar a sua sensibilidade e subsequentes intervenções farmacológicas e/ou cirúrgicas para doentes com epilepsia.

## Referências Bibliográficas

- Abou-Khalil B**, Missulis KE. Abnormal EEG: non-epileptiform abnormalities. In: Abou-Khalil B, Misulis KE (Eds). Atlas of EEG and seizure semiology. Philadelphia: Elsevier, 2006:99-123.
- Adrian ED**, Matthews BHC. The interpretation of potential waves in the cortex. J Physiol. 1934; 81(4): 440-471.
- Airolidi L**, Beghi E, Bogliun G, Crespi V, Frattola L. Rational use of EEG in adults in clinical practice. J Clin Neurophysiol. 1999; 16(5):456-61.
- Ajmone-Marsan CA**, Zivin LS. Factors related to the occurrence of typical paroxysmal abnormalities in the EEG records of epileptic patients. Epilepsia 1970; 11:361–81.
- Alix JPJ**, Kandler RH, Mordekar SR. The value of long term EEG monitoring in children: A comparison of ambulatory EEG and video telemetry. Seizure 2014. 23:662.665.
- Asadi-Pooya AA**, Stewart GR, Abrams DJ, Sharam A. Prevalence and Incidence of Drug-Resistant Mesial Temporal Lobe Epilepsy in the United States. World Neurosurg. 2017. 99:662-666.
- Benbadis SR**, What type of EEG (or EEG-video) does your patient need? Expert. Rev. Neurother. 2015; 15: 461–464.
- Beniczky S**, Aurlien H, Brogger JC, Fuglsang-Frederiksen A, Martins-da-Silva A, Trinka E et al. Standardized computer-based organized reporting of EEG: Score. Epilepsia 2013; 54(6): 1112-24.
- Berg AT**, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. Neurology 1991; 41: 965–972.
- Binnie CD**, Stefan H. Modern electroencephalography: its role in epilepsy management. Clin Neurophysiol. 1999. 110(10): 1671-97.
- Boon P**, Michielsen G, Goossens L, Drieghe C, D'Have M, Buyle M, et al. Interictal and ictal video-EEG monitoring. Acta Neurol Belg 1999; 99:247–55.
- Braitenberg V**, Schuz A. Anatomy of the cortex: statistics and geometry. Springer-Verlag, New York 1991.
- Bridgers SL**, Ebersole JS. Ambulatory cassette EEG in clinical practice. Neurology 1985; 35, 1767— 1768.

**Cajal SR.** Histologie du système nerveux de l'homme et des vertebres, vol II. Maloine 1911.

**Camfield PR,** Camfield CS, Dooley JM, Tibbles JA, Fung T, Garner B. Epilepsy after a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology* 1985; 35: 1657–1660.

**Cascino GD.** Use of routine and video electroencephalography. *Neurol Clin* 2001; 19:271–87.

**Chadwick D,** Smith D. The misdiagnosis of epilepsy, *Br. Med. J.* 2002; 324: 495–496.

**Chemmanam T,** Radhakrishnan A, Sarma SP, & Radhakrishnan K. A Prospective Study on the Cost-Effective Utilization of Long-Term Inpatient Video-EEG Monitoring in a Developing Country. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2009, 26(2), 123–128.

**Cull RE.** An assessment of 24-hour ambulatory EEG/ECG monitoring in a neurology clinic. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1985, 48, 107 - 110.

**Dash D,** Hernandez-Ronquillo L, Moien-Afshari F, Tellez-Zenteno JF. Ambulatory EEG: a cost-effective alternative do inpatient video-EEG in adult patients. *Epileptic Disord* 2012; 14 (3); 290-7.

**Doppelbauer A,** Zeitlhofer J, Zifko U, Baumgartner C, Mayr N, Deecke L. Occurrence of epileptiform activity in the routine EEG of epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1993; 87:345–52.

**Douglas R,** Markram H, Martin K. Neocortex. In Shepherd (Ed) *The synaptic organization of the brain*, 499-558, Oxford University Press 2004.

**Douglas RJ,** Martin AC. Mapping the matrix: The ways of neocortex. *Neuron* 2007; 56: 226-238.

**Ebersole JS.** Ambulatory cassette EEG. *J. Clin. Neurophysiol.* 1985; 2, 397—418.

**Ebersole JS,** Leroy RF. Evaluation of ambulatory cassette EEG monitoring: III. Diagnostic accuracy compared to intensive inpatient EEG monitoring. *Neurology* 1983. 33, 853—860.

**Eddy CM,** Cavanna AE. Video-electroencephalography investigation of ictal alterations of consciousness in epilepsy and non-epileptic attack disorder: practical considerations, *Epilepsy Behav.* 2014; 30: 24–27.

**Eeg-Olofsson O,** Petersen I, Sellden U. The development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years: paroxysmal

activity. *Neuropädiatrie* 1971; 4:375–404.

**England MJ**, Liverman CT, Schultz AM, Strawbridge LM. *Epilepsy across the spectrum: promoting health and understanding*. Washington (DC): The National Academies Press; 2012.

**Faulkner HJ**, Arima H, & Mohamed A. The utility of prolonged outpatient ambulatory EEG. *Seizure* 2012. 21(7), 491–495.

**Felleman JD**, Van Essen CD. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex* 1991; 1: 1-47.

**Fischer MH**. Elektrobiologische Auswirkungen von Krampfgiften am Zentralnervensystem. *Med Klin* 1933; 25:15–9.

**Flink R**, Pedersen B, Guekht AB, Malmgren K, Michelucci R, Neville B, Pinto F, Stephani U, Ozkara C. Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. International League Against Epilepsy: commission report. Commission on European Affairs: Subcommission on European Guidelines. *Acta Neurol Scand*. 2002; 106(01): 1-7.

**Foley CM**, Legido A, Miles DK, Chandler DA, Grover WD. Long-term computer-assisted outpatient electroencephalogram monitoring in children and adolescents. *J Child Neurol*. 2000. 15(1):49-55.

**Fountain NB**, Freeman JM. EEG is an essential clinical tool: pro and con. *Epilepsia* 2006; 47(Suppl. 1):23–5.

**Houghassian DF**, d'Souza W, Cook MJ, O'Brien TJ. Evaluating the utility of inpatient video-EEG monitoring. *Epilepsia* 2004; 45:928–32.

**Gilbert DL**, Sethuraman G, Kotagal U, Buncher CR. Meta-analysis of EEG test performance shows wide variation among studies. *Neurology* 2003; 60: 564–570.

**Gilliam F**, Kuzniecky R, Faught E. Ambulatory EEG monitoring. *J. Clin. Neurophysiol*. 1999; 16, 111—115.

**Goodin DS**, Aminoff MJ. Does the interictal EEG have a role in the diagnosis of epilepsy? *Lancet* 1984; 1:837 –9.

**Gotman J**. Automatic recognition of epileptic seizures in the EEG. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*. 1982; 54, 530— 540.

**Gregory RP**, Oates T, Merry RT. Electroencephalogram epileptiform abnormalities in candidates for aircrew training. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 86:75–7.

**Hauser WA**, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 1975, vol. 16, no. 1, pp. 1–66.

**Hauser WA**, Rich SS, Annegers JF, et al. Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extended follow-up. *Neurology* 1990; 40:1163–70.

**Hauser WA**, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453–468.

**Heo JH**, Kim DW, Lee SY, Cho J, Lee SK, Nam H. Reliability of semiology description. *Neurologist* 2008; 14: 7–11.

**Hirtz D**, Ashwal S, Berg A, et al. Practice parameter: Evaluating a first nonfebrile seizure in children: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, the Child Neurology Society, and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2000; 55: 616–623.

**Holter NJ**, New method for heart studies. *Science* 1961; 134, 1214—1220.

**Ives JR**. 4-Channel 24 hour cassette recorder for long-term EEG monitoring of ambulatory patients. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1975; 39, 88—92.

**Jabbari B, Russo MB, Russo ML**. Electroencephalogram of asymptomatic adult subjects. *Clin Neurophysiol.* 2000; 111: 102–5.

**Jackson AF**, Bolger DJ. The neurophysiological bases of EEG and EEG measurement: a review for the rest of us. *Psychophysiology* 2014; 51:1061–71.

**King MA**, Newton MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998; 352:1007–11.

**Koepp MJ**, Farrell F, Collins J & Smith S. The prognostic value of long-term ambulatory electroencephalography in antiepileptic drug reduction in adults with learning disability and epilepsy in long-term remission. *Epilepsy & Behavior* 2008. 13(3), 474–477.

**Lagerlund TD**, Cascino GD, Cicora KM e Sharbrough FW. Long-Term Electroencephalographic Monitoring for Diagnosis and Management of Seizures. *Mayo Clinic Proceedings* 1996, 71(10), 1000–1006.

**Lawley A**, Evans S, Manfredonia F, Cavanna AE. The role of outpatient ambulatory electroencephalography in the diagnosis and management of adults with epilepsy or nonepileptic attack disorder: a systematic literature review. *Epilepsy Behav.* 2015; 53:



26–30.

**Leach JP**, Lauder R, Nocolson A, Smith DF. Epilepsy in the UK: misdiagnosis, mistreatment, and undertreatment? The Wrexham area epilepsy project. *Seizure* 2005; 14(7): 514-20.

**Leach JP**, Stephen LJ, Salveta C, Brodie MJ. Which electroencephalography (EEG) for epilepsy? The relative usefulness of different EEG protocols in patients with possible epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:1040–2.

**Liporace J**, Tatum W, Morris GL, French J. Clinical utility of sleep-deprived versus computer-assisted ambulatory 16-channel EEG in epilepsy patients: a multi-center study. *Epilepsy Res.* 1998. Nov; 32(3): 357-62.

**Lopes da Silva FH**, Storm Van Leeuwen W. The cortical source of the alpha rhythm. *Neurosci Lett.* 1977; 6(2-3): 237-41.

**Lopes da Silva FH**, van Rotterdam A. Biophysical aspects of EEG and magnetoencephalographic generation. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F (Eds) *Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields*, 5th edn. Lippincott, Williams & Wilkins, New York 2005.

**Lopes da Silva FH**. Electrical potentials. In: Ramachandran VS (Ed) *Encyclopedia of the human brain*. Elsevier, New York 2002, pp 147–67.

**Lorent de No R**. Action potential of the motoneurons of the hypoglossus nucleus. *J Cell Comp Physiol* 1947; 29: 207-287.

**Losey TE**, Uber-Zak L. Time to first interictal epileptiform discharge in extended recording EEGs. *J Clin Neurophysiol.* 2008; 25(6): 357-60.

**Lüders HO**, Lesser RP, Dinner DS, et al. Benign focal epilepsy of childhood. In: Lüders H, Lesser RP, editors. *Epilepsy: electroclinical syndromes*. London: Springer; 1987. p. 303–46.

**Marsan CA**, Zivin LS. Factors related to the occurrence of typical paroxysmal abnormalities in the EEG records of epileptic patients. *Epilepsia* 1970. 11(4):361-81.

**Marson GB**, McKinnon JB. Miniature tape-recorder for many applications. *Control Instrum.* 1972; 4, 46—47.

**Merricks EM**, Smith EH, McKhann GM, Goodman RR, Bateman LM, Emerson RG, et al. Single unit action potentials in humans and the effect of seizure activity. *Brain* 2015; 138: 2891–906.

**Meyer AC**, Dua T, Boscardin WJ, Escarce JJ, Saxena S, Birbeck GL. Critical determinants of the epilepsy treatment gap: a cross-national analysis in resource-limited settings. *Epilepsia* 2012; 53: 2178–85.

**Michel V**, Mazzola L, Lemesle M, Vercueil L. Long-term EEG in adults: sleep-deprived EEG (SDE), ambulatory EEG (Amb-EEG) and long-term video-EEG recording (LTVER). *Neurophysiol Clin* 2015; 45:47–64.

**Miskin C**, Carvalho KS, Valencia I, Legido A, Khurana DS. EEG duration: the long and the short of it. *J Child Neurol.* 2015; 30(13): 1767-9.

**Morris GL**, Galezowska J, Leroy R, North R. The results of computer-assisted ambulatory 16-channel EEG. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1994. 91, 229 - 231.

**Murray CJL**, Lopez AD. Global comparative assessments in the health sector: disease burden, expenditures and intervention packages. Geneva: World Health Organization; 1994.

**National Institute for Health and Care Excellence**. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical guideline 137. National Clinical Guidance Centre; 2015.

**Newton CR**, Garcia HH. Epilepsy in poor regions of the world. *Lancet* 2012; 380:1193–201.

**Noachtar S**, Binnie C, Ebersole J, et al. For the International Federation of Clinical Neurophysiology. A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and proposal for the report form for the EEG findings. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 52:21–41.

**Nunez PL**. Neocortical dynamics and human EEG rhythms. Oxford University Press, New York 1995.

**Olejniczak P**. Neurophysiologic basis of EEG. *Clin Neurophysiol* 2006; 23: 186-9.

**Perucca E**, Covanis A, Dua T. Commentary: epilepsy is a global problem. *Epilepsia* 2014; 55:1326–8.

**Pillai J**, Sperling MR. Interictal EEG and the diagnosis of epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47 Suppl 1:14-22.

**Quy RJ**. A miniature preamplifier for ambulatory monitoring of the electroencephalogram (proceedings). *J. Physiol.* 1978; 284, 23P—24P.

**Renzel R**, Baumann CR, & Poryazova R. EEG after sleep deprivation is a sensitive tool in the first diagnosis of idiopathic generalized but not focal epilepsy. *Clinical neurophysiology* 2016; 127 1, 209-213.

**Rizvi SA**, Téllez-Zenteno JF, Crawford SL, Wu A. Outpatient ambulatory EEG as an option for epilepsy surgery evaluation instead of inpatient EEG telemetry. *Epilepsy & Behavior Case Reports* 2013. 1:39-41.

**Rosenow F**, Klein KM, Hamer HM. Non-invasive EEG evaluation in epilepsy diagnosis. *Expert Rev Neurother* 2015; 15:425–44.

**Rugg-Gunn FJ**, Harrison NA, Duncan JS. Evaluation of the accuracy of seizure descriptions by the relatives of patients with epilepsy. *Epilepsy Research* 2001; 43:193–9.

**Salinsky M**, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia*. 1987; 28:331-334.

**Salomon JA**, Vos T, Hogan DR, Gagnon M, Naghavi M, Mokdad A, et al. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2129 – 43.

**Saravanan K**, Acomb B, Beirne M, Appleton R. An audit of ambulatory cassette EEG monitoring in children. *Seizure* 2001. 10(8): 579-82.

**Schaal N**. The fundamental neural mechanisms of electroencephalography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 106:101-107.

**Schaal N**, Gloor P, Gotman J. The EEG in deep midline lesions. *Neurology* 1981; 31:157-167.

**Scheepers B**, Clough P, Pickles C. The misdiagnosis of epilepsy: findings of a population study. *Seizure* 1998; 7:403–6.

**Schomer DL**, Ives JR, Schachter SC. The role of ambulatory EEG in the evaluation of patients for epilepsy surgery. *J. Clin. Neurophysiol.* 1999; 16, 116— 129.

**Semah F**, Picot MC, Adam C et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998. vol. 51, no. 5, pp. 1256–1262.

**Seneviratne U**, Mohamed A, Cook M, D’Souza W. The utility of ambulatory electroencephalography in routine clinical practice: a critical review. *Epilepsy Res.* 2013; 105:1-12.

**Shepherd G.** Introduction to synaptic circuits. In Shepherd (Ed) The synaptic organization of the brain. 1-38, Oxford University Press, 2004.

**Sierra-Marcos A,** Toledo M, Quintana M, Edo MC, Centeno M, Santamarina E, et al. Diagnosis of epileptic syndrome after a new onset seizure and its correlation at long-term follow-up: longitudinal study of 131 patients from the emergency room. *Epilepsy Res* 2011; 97:30–6.

**Sloper J,** Hiorns R, Powell T. A qualitative and quantitative electron microscope study of the neurons in the primate motor and somatic sensory cortices. *Phil Trans R Soc Lond* 1979; B285: 141-171.

**Smith SJ.** EEG in neurological conditions other than epilepsy: when does it help, what does it add? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(Suppl 2): ii8–12.

**Speckmann EJ,** Elger CE. Introduction to the neurophysiological basis of the EEG and DC potentials. In Niedermeyer and Lopes da Silva (Eds) *Electroencephalography*, 5th Ed 2005; 17-29, Lippincott Williams & Wilkins.

**Steriade M.** Cellular substrates of brain rhythms. In Niedermeyer & Lopes da Silva, Eds *Electroencephalography*, 5th Ed, pages 33-83, Lippincott Williams & Wilkins 2005.

**Stroink H,** Brouwer OF, Arts WF, Geerts AT, Peters AC, van Donselaar CA. The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. Dutch study of epilepsy in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 595–600.

**Tartara A,** Moglia A, Manni R, Corbellini C. EEG findings and sleep deprivation. *Eur Neurol.* 1980. 19(5): 330-4.

**Task Force of The Canadian Society of Clinical Neurophysiology.** Minimal standards vfor electroencephalography in Canada. *Can J Neurol Sci* 2002; 29:216–20.

**Tsuchida TN,** Acharya JN, Halford JJ, Kuratani JD, Sinha SR, Stecker MM, et al. American Clinical Neurophysiology Society: EEG guidelines introduction. *J Clin Neurophysiol* 2016; 33:301–2.

**Velis D,** Plouin P, Gotman J, da Silva FL; ILAE DMC Subcommittee on Neurophysiology. Recommendations regarding the requirements and applications for long-term recordings in epilepsy. *Epilepsia.* 2007;48:379-384.

**Walter WG.** The location of cerebral tumors by electroencephalography. *Lancet* 1936; 11:305-308.

**Wang L**, Liu YH, Wei L, Deng YC. The characteristics and related influencing factors of ambulatory EEGs in patients seizure-free for 3—5 years. *Epilepsy Res* 2011. 98, 116—122.

**Williams GW**, Luders HO, Brickner A, et al. Interobserver variability in EEG interpretation. *Neurology* 1985; 35:1714—9.

**Wirrell E**, Kozlik S, Tellez J, Wiebe S, Hamiwka L. Ambulatory electroencephalography (EEG) in children: diagnostic yield and tolerability. *J. Child Neurol.* 2008. 23, 655—662.

**Zivin L**, Marsan CA. Incidence and prognostic significance of “epileptiform” activity in the EEG of non-epileptic subjects. *Brain* 1968; 91:751—78.